

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 717 683

(21) N° d'enregistrement national :

94 03338

(51) Int Cl<sup>e</sup> : A 61 K 7/06

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 22.03.94.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 29.09.95 Bulletin 95/39.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

(71) Demandeur(s) : PIERRE FABRE COSMETIQUE —  
FR.

(72) Inventeur(s) : Navarro Roger et Delaunois Marlène.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau Martin Schrimpf  
Warcoin Ahner.

(54) Composition capillaire à base de minoxidil.

(57) L'invention concerne une composition capillaire pour  
stimuler la croissance des kératinocytes et favoriser la re-  
pousse des cheveux, caractérisée en ce qu'elle contient:

0,1 à 3 % en poids de Minoxidil,  
0,1 à 3 % en poids de cyclodextrine,  
0,5 à 10 % en poids d'un solvant du Minoxidil,  
30 à 50 % en poids d'un alcool,  
q.s.p. 100 % d'eau.

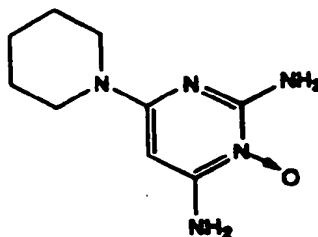
FR 2 717 683 - A1



L'invention concerne une composition capillaire à base de Minoxidil pour stimuler la croissance des k ranocytes et favoriser la repousse des cheveux.

Il est bien connu aujourd'hui, notamment par le brevet US 4 139 619, que l'utilisation du Minoxidil par voie topique externe permet par traitement du cuir chevelu d'arrêter la chute des cheveux et de permettre leur repousse. De nombreux travaux cliniques ont démontré l'intérêt d'un tel produit et plusieurs spécialités ont été commercialisées à ce jour.

Le Minoxidil ou 6-(1-pipéridinyl)-2,4 pyrimidine diamine 3 oxyde, de formule :



présente un inconvénient majeur en ce qui concerne son utilisation. Sa solubilité dans l'eau étant très faible, il est nécessaire en effet d'utiliser des solvants peu polaires pour dissoudre cette molécule.

Dans le brevet américain précité, on a proposé d'utiliser des solvants du type glycol, comme le propylène glycol ou le polyéthylène glycol ou des solvants du type N-méthyl pyrrolidone.

On a aussi décrit des formules utilisant des véhicules du type emulsion où le Minoxidil est soit dissous, soit dispersé sous forme de solution dans les produits plus lipophiles comme des esters de sorbitan ou des alcools gras éthoxylés.

Il existe aussi des onguents associant le Minoxidil à des corps gras comme la lanoline, les huiles de paraffine et la vaseline.

Il est bien clair que ces produits sont très difficiles à utiliser, car leur usage sur le cuir chevelu est très désagréable, le patient refusant d'utiliser des produits aussi gras.

Dans le but d'améliorer ces formulations, on a proposé des formulations associant des solvants de poids moléculaire variant de 200 à 600, comme le propylène glycol ou le polyéthylène glycol, la N-méthyl pyrrolidone ou l'éther monoéthylique du diéthylène glycol à l'alcool éthylique ou isopropylique. Ces solvants associés entre eux permettent de solubiliser le Minoxidil et d'assurer sa stabilité dans le temps. Ces formulations contiennent encore pendant des doses importantes de propylène glycol (30 %).

Il est bien connu que malgré la motivation de l'utilisateur, même les lotions associant alcool éthylique et propylène glycol, qui sont considérés comme les produits les moins désagréables, sont abandonnées car les cheveux sont rapidement gras, brillants et d'aspect peu esthétique.

Une solution évidente consisterait à remplacer le polyalcool par un autre alcool, mais la formulation d'une lotion alcool éthylique/eau conduit à l'insolubilité du Minoxidil à 2 % dans un mélange 50/50.

Par rapport aux lotions classiques qui utilisent des associations alcool/polyalcool, le but de cette invention est la réalisation d'une lotion capillaire agréable d'utilisation, tout en utilisant une quantité beaucoup plus faible de polyalcool, notamment le propylène glycol.

La composition capillaire selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle contient :

- 0,1 à 3 % en poids de Minoxidil,
- 0,1 à 3 % en poids de cyclodextrine,
- 0,5 à 10 % en poids d'un solvant du Minoxidil,
- 30 à 50 % en poids d'un alcool,
- q.s.p. 100 % d'eau.

Selon un autre aspect de la présente invention, la quantité de cyclodextrine présente dans la composition capillaire est telle qu'elle permet de diminuer substantiellement la quantité de solvant du Minoxidil qu'il serait normalement nécessaire d'ajouter pour obtenir une solubilité comparable du Minoxidil en absence de ladite cyclodextrine.

Les cyclodextrines aptes à être utilisées pour la réalisation des compositions capillaires selon l'invention sont bien connues. On pourra en trouver une liste exhaustive dans plusieurs documents qui sont à la disposition de l'homme du métier.

Parmi les cyclodextrines qui sont avantageusement utilisées dans le cadre de la présente invention, on citera les cyclodextrines choisies parmi les  $\alpha$ -cyclodextrines, les  $\beta$ -cyclodextrines, les  $\beta$ -cyclodextrines partiellement méthylées et les hydroxypropyl-  $\beta$ -cyclodextrines, seules ou en mélange. Les  $\alpha$ -cyclodextrines sont solubles dans l'eau à environ 12,7 %, les  $\beta$ -cyclodextrines sont solubles à environ 1,8 % et les  $\beta$ -cyclodextrines partiellement méthylées solubles à environ 68 %.

On choisira de préférence les cyclodextrines seules ou en mélange dont la solubilité dans l'eau est supérieure à 6 %.

Les  $\beta$ -cyclodextrines partiellement méthylées sont préférées pour les compositions selon l'invention.

Les solvants du Minoxidil sont ceux qui sont généralement connus pour présenter une telle propriété, à savoir les dérivés glycoliques ou la N-méthyl pyrrolidone ou les éthers monoéthyliques de diéthylène glycol.

Parmi les dérivés glycoliques, on citera à titre indicatif le propylène glycol, l'éthylène glycol, le dipropylène glycol et en général tous les polyéthylène-glycols de poids moléculaire variant de 200 à 600.

Le propylène glycol est néanmoins le glycol préféré pour la réalisation des compositions selon l'invention.

De préférence, la composition contient de 2 à 8 % de solvant du Minoxidil.

Parmi les alcools qui sont en fait des monoalcools, on peut citer les alcools en  $C_2$ - $C_4$  et notamment l'alcool éthylique ou l'alcool isopropylique.

Lors d'essais effectués sur des patients en utilisant différentes lotions selon la présente invention, on a trouvé que les compositions capillaires selon l'invention présentaient des qualités particulièrement intéressantes après application, en ce qui concerne les trois aspects suivants :

- aspect non gras,
- temps de séchage de 5 minutes environ,
- facilité de coiffage.

Par ailleurs, 30 minutes après application, la chevelure présentait un aspect naturel, c'est-à-dire que les cheveux étaient "non gras", gonflants, non ternes, doux et faciles à coiffer.

Le lendemain des applications, ce même aspect était parfaitement conservé.

L'invention concerne également un procédé de traitement cosmétique contre l'alopecie consistant à appliquer une dose journalière efficace de Minoxidil sous la forme d'une composition telle que décrite précédemment.

- 5            La préparation des compositions selon l'invention s'effectue par mélange des différents ingrédients et plus précisément par dissolution du Minoxidil dans la phase alcoolique puis ajout de ou des cyclodextrines, dudit solvant du Minoxidil et enfin de l'eau.

- 10           La lotion obtenue est limpide agréable à utiliser, non grasse et non collante.

Afin d'obtenir un séchage rapide de la composition et la meilleure tolérance possible, la composition doit de préférence avoir un degré alcoolique inférieur à 55 % en volume.

- 15           Les exemples ci-après illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

#### Exemple 1

On réalise par dissolution de Minoxidil dans de l'alcool éthylique à 95 v/v puis ajout des autres ingrédients, une composition comprenant :

- 20           . Minoxidil ..... 2 g  
             .  $\beta$ -cyclodextrine (P.M.C.D.) .... 1 g  
             . Alcool éthylique à 95 v/v ... 42,3 g  
             . Propylène glycol ..... 5 g  
             . Eau purifiée ..... qsp ..... 100 ml.

P.M.C.D. : cyclodextrine partiellement méthylée.

25

#### Exemple 2

On réalise selon le mode opératoire de l'exemple 1 la composition suivante :

- 30           . Minoxidil ..... 1 g  
             .  $\beta$ -cyclodextrine (P.M.C.D.) ... 1 g  
             . Alcool éthylique à 95 v/v ... 40 g  
             . Propylène glycol ..... 10 g  
             . Eau purifiée ..... qsp ..... 100 ml.

**Exemple 3**

On réalise selon le mode opératoire de l'exemple 1 la composition suivante :

- . Minoxidil ..... 1 g
- 5 .  $\alpha$ -cyclodextrine ..... 0,5 g
- . Propylène glycol ..... 1 g
- . Alcool éthylique à 95 v/v ..... 42 g
- . Eau purifiée ..... qsp ..... 100 ml.

10 **Exemple 4**

On réalise selon le mode opératoire de l'exemple 1 la composition suivante :

- . Minoxidil ..... 2 g
- .  $\beta$ -cyclodextrine (P.M.C.D.) ..... 1 g
- 15 . Propylène glycol ..... 2 g
- . Alcool éthylique à 95 v/v ..... 42,3 g
- . Eau purifiée ..... qsp ..... 100 ml.

**Exemple 5**

20 On réalise selon le mode opératoire de l'exemple 1 la composition suivante :

- . Minoxidil ..... 2 g
- . Hydroxypropyl  $\beta$ -cyclodextrine .. 1 g
- . Propylène glycol ..... 2 g
- 25 . Alcool éthylique à 95 v/v ..... 42,3 g
- . Eau purifiée ..... qsp ..... 100 ml.

**Exemple 6 (comparatif)**

30 Selon le mode opératoire de l'exemple 1, on réalise la composition suivante :

- . Minoxidil ..... 2 g
- . Alcool éthylique à 95 v/v ..... 30 g
- . Propylène glycol ..... 30 g
- . Eau purifiée ..... qsp ..... 100 ml.



Exemple 7 - Essai sur le cuir chevelu

Les expériences relatives ci-après ont pour objet d'évaluer comparativement l'acceptabilité cosmétique et l'efficacité des compositions de lotion capillaire des exemples 1 à 6.

5 L'essai monocentrique a été effectué dans un centre spécialisé sur 12 sujets masculins en double aveugle, randomisé, réalisé en hémi-tête.

. L'essai a duré 8 jours.

. La quantité de composition appliquée par hémi-tête était de 0,5 ml.

10 Les compositions des exemples 1 à 5 ont un temps de séchage de cinq minutes environ et se sont révélées satisfaisantes en ce qui concerne l'aspect non gras de cheveux et la facilité de coiffage de ceux-ci. Ainsi, 30 minutes après l'application, la chevelure a un aspect naturel, les cheveux sont gonflants, "non gras", non ternes, doux, faciles à coiffer.

15 . Le lendemain des applications, ces cheveux restent "non gras", "non alourdis", gonflants, doux, brillants, faciles à coiffer, d'aspect naturel.

La composition de l'exemple 1 s'est révélée la plus intéressante par rapport aux trois autres compositions testées :

20 Les problèmes rencontrés avec la composition de l'exemple 6 sont les suivants :

. Temps de séchage supérieur à 30 minutes,

. Aspect "gras" des cheveux.

25 Les compositions des exemples selon l'invention se sont révélées, à quantité égale de Minoxidil, aussi efficaces que les mêmes compositions de l'art antérieur.

### REVENDEICATIONS

1. Composition capillaire pour stimuler la croissance des kératinocytes et favoriser la repousse des cheveux, caractérisée en ce qu'elle contient :
  - 5                   0,1 à 3 % en poids de Minoxidil,
  - 0,1 à 3 % en poids de cyclodextrine,
  - 0,5 à 10 % en poids d'un solvant du Minoxidil,
  - 30 à 50 % en poids d'un alcool,
  - q.s.p. 100 % d'eau.
- 10               2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient 2 à 8 % en poids d'un solvant du Minoxidil.
3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle contient entre 0,5 et 2 % de Minoxidil.
4. Composition selon la revendication 1 à 3, caractérisée en ce  
15   que ladite cyclodextrine est choisie parmi les  $\alpha$ -cyclodextrines, les  $\beta$ -cyclodextrines, les  $\beta$ -cyclodextrines partiellement méthylées et les hydroxypropyl-  $\beta$ -cyclodextrines, seules ou en mélange.
5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que  
20   ladite cyclodextrine est choisie parmi les  $\beta$ -cyclodextrines partiellement méthylées.
6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'alcool est choisi parmi l'alcool éthylique et l'alcool isopropylique.
7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le solvant du Minoxidil est choisi parmi les polyéthylène glycols de  
25   poids moléculaire variant de 200 à 600, de préférence le propylène glycol.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	FR-A-2 602 421 (L'OREAL) * le document en entier * -----	1-7
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. C.L.S.)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
1 Décembre 1994		Fischer, J.P.
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b>		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

1

EPO FORM 150 (1.01) (P.O.C.U.)

2/1  
11  
10

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

---